

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL

JÚLIO CÉSAR INÁCIO DE CARVALHO

Análise *in silico* do receptor de sulfonilureia e sua relação no desenvolvimento do diabetes  
*mellitus* tipo 2

Ituiutaba - MG

2024

JÚLIO CÉSAR INÁCIO DE CARVALHO

Análise *in silico* do receptor de sulfonilureia e sua relação no desenvolvimento do diabetes  
*mellitus* tipo 2

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Ciências Biológicas do Instituto de Ciências  
Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal  
de Uberlândia como requisito parcial para obtenção  
do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gabriela Lícia Santos  
Ferreira

Ituiutaba - MG

2024

JÚLIO CÉSAR INÁCIO DE CARVALHO

Análise *in silico* do receptor de sulfonilureia e sua relação no desenvolvimento do diabetes  
*mellitus* tipo 2

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Ciências Biológicas do Instituto de Ciências  
Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal  
de Uberlândia como requisito parcial para obtenção  
do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba, 2024

Banca Examinadora:

---

Profa. Dra. Gabriela Lícia Santos Ferreira – Doutorado (UFU)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Karen Calábria – Doutorado (UFU)

---

Prof. Dr. Alexandre Azenha Alves de Rezende – Doutorado (UFU)

Dedico este trabalho a minha mãe e tia (*in memoriam*) que apesar de não estarem presentes, me influenciaram a não desistir dos meus sonhos, mostrando que a vida era muito mais que os desafios, permitindo que eu me tornasse quem eu sou hoje.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a mim mesmo, por ter alcançado todos os meus objetivos, apesar dos obstáculos que tive que enfrentar ao longo do curso. Agradeço a minha força e resiliência que foram cruciais para que eu me mantivesse firme e pudesse chegar onde estou hoje.

Agradeço ao meu companheiro e amor da minha vida, que esteve ao meu lado durante todos os anos de curso e que foi crucial para me manter focado e sempre me lembrando do quanto a graduação era importante para o meu crescimento pessoal e profissional. Suportando, os piores momentos da graduação junto comigo, mas sempre se mantendo firme e me mostrando que em algum momento tudo iria passar.

Agradeço ao meu cachorro, que chegou no início da minha graduação fazendo parte de todos os surtos da vida acadêmica, tornando esse momento mais lindo, leve e divertido estando ao seu lado.

As minhas amigas, Otavio Cezar e João Pedro, que estiveram sempre comigo jogando, ouvindo meus lamentos e me aconselhando da melhor forma possível, fazendo com que a graduação fosse mais agradável e divertida.

As minhas amigas Nicole Tozzi e Vitória Rodrigues, por me proporcionarem os mais divertidos momentos de descontração nos banquinhos do campus e dentro de sala de aula, por me ajudarem a levar o fim da graduação com mais leveza e simplicidade.

O meu agradecimento especial para minha amiga, tutora, orientadora e, em alguns momentos até mãe, Gabriela Lícia Santos Ferreira, um ser humano incrível que me protegeu, me acolheu, secou minhas lágrimas e acima de tudo acreditou em mim, mesmo quando eu não acreditava mais. Sou muito grato por ter tido a oportunidade de aprender tanto estando ao seu lado e jamais vou poder retribuir tudo que fez por mim durante os últimos três anos da minha graduação, estando presente nos momentos de fragilidade e me mostrando que valia a pena lutar, apesar de todas as dificuldades.

O meu agradecimento especial para minha amiga Luciana Birolini, que apesar de eu ter conhecido nos últimos dois anos da minha graduação, se tornou uma pessoa mais que especial na minha vida. Estando em momentos alegres e tristes, me orientando e fazendo os meus dias serem os mais incríveis possíveis, sou eternamente grato por tudo que fez e ainda faz por mim.

Ao meu professor Alexandre Azenha, que foi meu primeiro orientador e que teve muita paciência para me ensinar e me ouvir, além de estar ao meu lado também em momentos difíceis, mas que sempre me colocou para cima e trouxe a visão de que apesar da vida acadêmica ser desafiadora, ela não é impossível.

A minha professora Luciana Calábria, que esteve ao meu lado sempre de forma solícita e acessível, me orientando e tirando minhas dúvidas sempre que possível e aconselhando nos próximos passos que eu iria seguir.

Agradeço também ao grupo PET Bio Pontal que foi necessário para a minha formação pessoal, acadêmica e profissional, enriquecendo extensivamente o meu repertório e sendo essencial para a minha formação.

A todos os meus professores, que estiveram ao meu lado durante toda a graduação e que de alguma forma participaram e acrescentaram na minha formação dentro da universidade.

*“Sou um soldado lutando contra o meu  
próprio vazio, mas sou um vencedor.”*

*Lady Gaga*

## RESUMO

A utilização de ferramentas de biologia computacional tem se mostrado de extrema importância na área da saúde e da pesquisa farmacológica. O objetivo deste estudo foi investigar o papel do receptor de sulfoniluréia (SUR1) e suas características moleculares por meio de análises *in silico*. Anormalidades no SUR1 têm sido associadas aos distúrbios como o diabetes *mellitus* tipo 2 e a hiperinsulinemia. Portanto, compreender a função e a regulação do SUR1 é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. Neste contexto, a glibenclamida é um medicamento antidiabético que atua como um ativador do SUR1. No entanto, a resposta à glibenclamida pode variar devido a fatores bioquímicos, genéticos e ambientais. Portanto, estudos que possam compreender e avaliar estratégias mais personalizadas, permitem uma visão mais ampla dos processos moleculares e bioquímicos envolvidos, identificando os potenciais alvos terapêuticos e fornecendo informações valiosas para melhorar o tratamento do diabetes e reduzir os efeitos adversos, beneficiando à saúde e qualidade de vida dos indivíduos.

**Palavras-chave:** gene *ABCC8*, Glibenclamida, Hiperglicemia, Obesidade.

## ABSTRACT

The use of computational biology tools has proven to be extremely important in the fields of health and pharmacological research. The objective of this study was to investigate the role of Sulfonylurea Receptor 1 (SUR1) and its molecular characteristics using *in silico* analyses. Abnormalities in SUR1 have been associated with disorders such as type 2 diabetes *mellitus* and hyperinsulinemia. Therefore, understanding the function and regulation of SUR1 is crucial for the development of more effective therapeutic approaches. In this context, glibenclamide is an antidiabetic medication that acts as an activator of SUR1. However, the response to glibenclamide may vary due to biochemical, genetic, and environmental factors. Therefore, studies that can understand and evaluate these more personalized strategies provide a broader view of the molecular and biochemical processes involved, identifying potential therapeutic targets and providing valuable information to improve diabetes treatment and reduce adverse effects, benefiting the health and quality of life of individuals.

**Keywords:** *ABCC8* gene, Glibenclamide, Hyperglycemia, Obesity.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>16</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Alimentação, diabetes *mellitus* e obesidade

Doenças crônicas, como o diabetes *mellitus*, obesidade e câncer vêm crescendo ao longo dos anos. O diabetes *mellitus* causa preocupação por ser uma doença com classificação multifatorial categorizada em tipo 1 e tipo 2, gestacional e outros tipos definidos por diferentes condições que juntas podem ocasionar tal distúrbio (Rodacki et al., 2022).

A alimentação tem um papel fundamental nos mecanismos que influenciam o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2. A ingestão de alimentos ou o comportamento de consumo, não segue uma regulação direta, mas é um mecanismo de resposta que pode ser ativado ou desativado para regular a gordura corporal (Madeiras, 2009). Em estudo feito por Ruze e colaboradores, 2023, concluiu-se que a dieta hipercalórica é importante na progressão do diabetes *mellitus* tipo 2, tendo em vista que o acúmulo de tecido adiposo em locais não habituais e o excesso de certos nutrientes e metabólitos desestabilizam o equilíbrio metabólico por meio da resistência à insulina, disfunção da autofagia e a interação entre microbioma, intestino e cérebro. Isso intensifica a desregulação da imunometabolismo existente por meio de uma inflamação sistêmica de baixo grau, causando a perda acelerada e irreversível de células-beta funcionais e o aumento gradual da glicemia. Por causa dessas complexas interconexões, muitos tratamentos da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2 possuem efeitos inter-relacionados. Por exemplo, drogas que tratam a obesidade podem ter propriedades antidiabéticas, enquanto as antidiabéticas, como insulina, podem levar a um aumento do peso.

Dentre esses fatores está a deficiência na produção de insulina por células-beta do pâncreas, resistência à insulina e alterações no sistema incretina. O sistema incretina é um aumento da secreção de insulina em resposta ao estímulo de glicose, seja do intestino ou de uma injeção intravenosa. As incretinas primárias em ação nesse processo são o peptídeo semelhante a glucagon-1 ou GLP1, e peptídeo dependente de glicose insulino trópico ou GIP. Contudo, a ação dessas incretinas em si é curta, uma vez que são rapidamente inibidas em circulação pela DPP4 ou dipeptidilpeptidase IV. Em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2, o efeito incretina está modificado; no entanto, pode ser feito para funcionar adequadamente novamente, criando um GLP1 cuja ação DPP4-resistente, conhecido como análogos do GLP1, ou inibindo a DPP4 diretamente, permitindo que o GLP1 e o GIP nativos funcionem novamente, sendo o responsável por modular a atividade das células beta pancreáticas potencializando a secreção de insulina após alimentação (Castro-Juarez et al., 2017; García-Quintanilha; Guajardo-Zúñiga, 2010. Tais precedentes podem ocasionar alterações metabólicas e gerar

sobrepeso, inflamações, cegueira, obesidade, diabetes e até amputações. Destas, o diabetes *mellitus* por se tratar de uma doença crônica, pode levar o indivíduo ao óbito ou ao desenvolvimento de complicações incapacitantes de ordem microvascular, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e de ordem macrovascular, como doenças arteriais coronarianas e periféricas e doença vascular cerebral. Acredita-se que a cada ano de 1,4 a 4,7% dos indivíduos acima de 45 anos possam desenvolver doença cardiovascular associada ao diabetes *mellitus* (Goyal; Jialal, 2022).

O diabetes *mellitus* tipo 2 tem aumentado mundialmente ao longo dos anos, de acordo com a Federação Internacional do Diabetes (IDF), 537 milhões de pessoas vivem atualmente com o diabetes *mellitus* no mundo todo. No Atlas do Diabetes publicado em 2021 pela IDF, o Brasil apresentava aproximadamente 16 milhões de brasileiros com idade entre 20 e 79 anos acometidos por diabetes *mellitus*, com projeção de aumento de aproximadamente 44% até o ano de 2045. Ainda de acordo com dados da IDF, o diabetes *mellitus* tipo 2 é responsável por 90% dos casos de diabetes *mellitus* em todo o mundo e custa aos cofres públicos cerca de 966 milhões de dólares em despesas de saúde, o que evidencia a importância de estudos científicos e epidemiológicos para o tratamento e prevenção da doença nas populações (IDF, 2021).

A molécula precursora do desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 é a glicose que tem suscitado estudos sobre seu comportamento no metabolismo. Um estudo realizado por Mayer (1955) defende a hipótese glicostática, na qual a glicose é o regulador do metabolismo das células sensoriais no hipotálamo, explicando a relação entre o armazenamento de energia e o metabolismo que controla o início e fim da alimentação. Devido a sua capacidade limitada de armazenamento de glicose, as células cerebrais necessitam de um fornecimento constante destas moléculas provenientes do sangue para as suas atividades metabólicas. Portanto, níveis reduzidos de glicose no sangue têm sido associados ao desencadeamento da sensação de fome e à indução da ingestão alimentar. Dessa forma, intervenções que possam diminuir os níveis de glicose, como a administração de insulina, desencadeiam o início do processo alimentar (Langhans, 1996).

## **1.2 Fatores associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2**

A glicose é uma fonte de energia para o corpo, especialmente para o cérebro. A homeostase da glicose refere-se à manutenção de níveis constantes de glicose no sangue que quando reduzidos, respondem estimulando a alimentação. Isso sugere que o cérebro monitora os níveis de glicose e sinaliza a necessidade de ingestão de alimentos para restaurar a energia. (Madeiras, 2009; Ramsay; Woods, 1997). Semelhantemente, o cérebro monitora a regulação

da temperatura corporal que é mantida em níveis capazes de garantir o funcionamento ótimo dos processos bioquímicos. Quando a temperatura corporal diminui, ocorre vasoconstrição periférica e redução na perda de calor, dessa forma o corpo eleva a taxa metabólica, gerando mais calor e aumentando a temperatura corporal. O contrário desse mecanismo ocorre durante o exercício, quando o corpo também regula a temperatura induzindo a dissipação de calor. Tais estudos demonstram a importância da homeostase da glicemia e temperatura corporal (Ramsay, 1997; Kaiyala; Ramsay, 2005).

Além dos fatores mencionados acima que regulam o metabolismo do corpo, existem hormônios que influenciam a regulação da gordura corporal. O cérebro recebe informações sobre a presença de gordura armazenada no corpo por meio de hormônios, cujas taxas de secreção e níveis no sangue estão diretamente ligadas à quantidade de gordura armazenada (Schwartz et al., 2000; Woods, 1998). Os principais sinais de adiposidade são a leptina, liberada por adipócitos e a insulina, produzida pelas células-beta pancreáticas. Ambas são hormônios que encontram receptores expressos em neurônios do hipotálamo, principalmente (Schwartz et al., 2000; Belgardt; Bruning, 2010). Portanto, o hipotálamo é sensível às moléculas indicadoras da reserva de gordura corporal. A leptina e a insulina ampliam a atividade hipotalâmica da proteína alvo da rapamicina (mTOR) que é capaz de promover crescimento e síntese de proteínas. Por outro lado, podem reduzir a atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), cuja disponibilidade depende das concentrações de ATP (adenosina trifosfato) disponíveis para o metabolismo celular. A AMPK ativa quando a energia da célula está baixa ou insuficiente, podendo induzir a ingestão de alimentos. Portanto, as funções desenvolvidas pelas proteínas AMPK e mTOR estão associadas à disponibilidade de energia e, conseqüentemente, podem estar relacionadas à adiposidade, a ingestão de alimentos e alteração de peso corporal (Sandoval; Cota; Seeley, 2007; Kahn et al., 2005; Kahn; Myers, 2006).

Outras moléculas são objeto de investigação sobre sua participação na predisposição ao desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2. Uma delas é o receptor SUR1 um membro da superfamília de proteínas ABC (*ATP binding cassette*) e foi assim batizada por ser o sítio de ligação desta classe de drogas utilizada no tratamento de diabéticos (Aittoniemi et al., 2008; Seino; Miki, 2003). O receptor SUR1 é uma subunidade dos canais de potássio ATP-dependentes expressos nas células-beta pancreáticas (K<sup>+</sup>ATP), fundamentais nos mecanismos de secreção da insulina em resposta ao estímulo da glicose. O canal K<sup>+</sup>ATP é composto por duas subunidades, sendo a primeira o receptor SUR1, um sensor de ATP do canal. A outra subunidade forma o poro do canal e é conhecida como Kir6.2 (Reis; Velho, 2000). Além do canal iônico K<sup>+</sup>ATP há o canal TRPM4, que conduz cátions monovalentes e bivalentes como

$\text{Ca}^{2+}$  (Aittoniemi et al., 2008). Na abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP, o receptor SUR1, ocorre efluxo de potássio e consequente hiperpolarização da célula. Porém, na abertura do canal TRPM4 ocorre influxo de cátions monovalentes, gerando despolarização celular, levando ao edema citotóxico e morte celular oncótica (Simard et al., 2012). Apesar da diferença nas formas de atuação dos dois canais, a ligação de drogas a esses receptores está sendo estudada, como é o caso da tolbutamida e da glibenclamida, podendo estas serem potenciais drogas no tratamento e modulação farmacológica desses canais (Woo et al., 2013; Reis; Velho, 2000).

A glibenclamida é uma sulfonilureia amplamente utilizada no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 e está sendo estudada quanto ao seu potencial no tratamento de doenças do sistema nervoso central, devido a sua ligação ao receptor SUR1, em forma ativa e não ionizada, resultando em bloqueio dos canais de  $\text{K}^+$ -ATP e TRPM4. Em um estudo feito por Feng et al, (2023) foi observado o potencial da glibenclamida para neuroproteção, especialmente durante a isquemia cerebral. A glibenclamida é um bloqueador de  $\text{K}^+$ -ATP e SUR1-TRPM4, seguido pelo bloqueio de canais de potássio sensíveis ao ATP e canais de transporte transmembrana regulados pelo receptor de sulfonilureia 1, que é crucial durante a formação de edema cerebral e subsequente morte celular. Esse bloqueio ocorre em resultado ao bloqueio do  $\text{K}^+$ -ATP responsáveis pela regulação do potássio nas células. Em condições de estresse metabólico, como a isquemia, esses canais se abrem, resultando na perda de potássio das células e levando à despolarização celular e danos celulares. Ao bloquear esses canais, a glibenclamida ajuda a estabilizar a membrana celular e a prevenir a morte celular, levando à sobrevivência neuronal. No caso dos canais SUR1-TRPM4, a inibição ocorre através da redução do influxo de sódio e água para dentro das células, o que diminui o edema cerebral. Este bloqueio também reduz a liberação de potássio das células, ajudando a prevenir a despolarização celular e a subsequente morte celular, já que os canais SUR1-TRPM4 são ativados em resposta a lesões cerebrais, como isquemia e trauma, e que estão envolvidos na formação de edema cerebral (Feng et al, 2023).

O potencial terapêutico da glibenclamida em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foi estudado por Berdugo et al. (2020) que relataram os efeitos de neuroproteção do medicamento em pacientes com retinopatia diabética, quando da administração de doses mais baixas que as utilizadas para controlar a glicemia ou quando foi injetada diretamente nos olhos do indivíduo. O mecanismo é o mesmo que em outras complicações, nas quais há a inibição dos canais SUR1-TRPM4 reduzindo a inflamação e o edema na retina, fazendo a proteção do tecido e reduzindo a ação neurodegenerativa patogênica na retina do paciente diabético.

Em um outro estudo, avaliou-se a expressão da miosina-IIb em cérebros de ratos

diabéticos que foram tratados com glibenclamida, observando que essa miosina é uma isoforma que tem sua expressão aumentada em cérebro de ratos diabéticos e está envolvida na contratilidade celular e na manutenção da integridade estrutural das células neuronais. Quando há uma disfunção ou sobrecarga da miosina-IIIB, pode ocorrer danos estruturais e funcionais nas células cerebrais, e essa característica pode ser modulada positivamente no tratamento com glibenclamida, já que ela inibe os canais SUR1-TRPM4, que são ativados em condições de lesão cerebral, como isquemia. Esses canais contribuem para a entrada excessiva de sódio e água nas células, levando ao edema cerebral. Ao bloquear esses canais, a glibenclamida reduz o edema e a inflamação, protegendo as células neuronais, evidenciando o papel controlador do fármaco e consequente ação reversível de possíveis alterações fisiopatológicas no cérebro (Costa et al., 2017; Jiang et al, 2017).

Diabetes *mellitus* é uma doença crônica caracterizada pela incapacidade do corpo de regular os níveis de glicose no sangue e o estudo de receptores, como SUR1, fundamentais nos mecanismos de secreção da insulina em resposta ao estímulo da glicose, permitindo compreender a patologia e suas possíveis interações terapêuticas.

A glibenclamida é um medicamento que atua como um estimulante do alvo SUR1, promovendo a liberação de insulina pelas células-beta do pâncreas e tem sido amplamente utilizada no tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2, auxiliando na redução dos níveis de glicose no sangue. No entanto, o estudo contínuo do receptor SUR1 e sua relação com a glibenclamida é importante para melhorar a eficácia e segurança do tratamento, além de explorar outras possíveis abordagens terapêuticas. A relação entre o estudo da proteína SUR1, o diabetes *mellitus* e a glibenclamida destaca a importância da pesquisa para se compreender melhor a função e morfologia do receptor SUR1 e sua interação com o medicamento. Além disso, estudos podem contribuir para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos portadores de diabetes *mellitus* e reduzir complicações associadas a essa patologia.

## **2 OBJETIVO**

Caracterizar os aspectos bioquímicos e genéticos do receptor de sulfonilureia SUR1 de *Mus musculus* e explorar sua função e regulação no desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, bem como sua relação com a droga glibenclamida.

### 3 METODOLOGIA

Para caracterização *in silico* do receptor de sulfoniureia SUR1 de foram utilizadas ferramentas de biologia computacional, de livre acesso, disponíveis na internet. Nos bancos de dados *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) e UniProtKB foi possível obter informações como código ID, nome do gene e da proteína, sequência de aminoácidos e nucleotídeos no formato FASTA, localização do gene no cromossomo e quantidade de éxons, considerando o gene *ABCC8* (ID 6833) e a proteína SUR1 de *Mus musculus* e *Homo sapiens*. As possíveis mutações e fenótipos relacionados foram levantados no banco de dados do NCBI, através das isoformas encontradas.

As características físico-químicas e quantificação dos aminoácidos que compõem a proteína foram extraídas do ProtParam, enquanto a predição de arranjos da estrutura secundária foi obtida no *Predict Secondary Structure* (Psipred). A estrutura terciária foi obtida a partir de consulta no UniProtKB e as imagens visualizadas no SwissModel.

A família do receptor foi identificada a partir do Interpro e as modificações pós-traducionais foram reveladas a partir do escaneamento da sequência primária no ScanProsite, sendo validadas no NetPhos e NetGlyc. A localização subcelular foi obtida no PSORT II Prediction e validada no Protter e no Phobius.

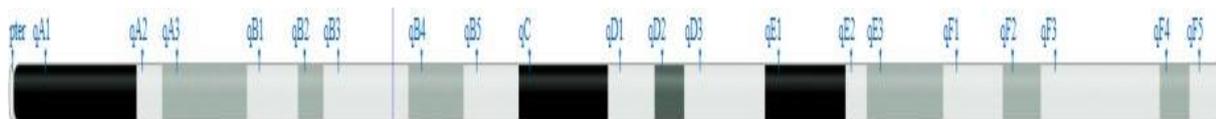
Por fim, considerando a via de sinalização do diabetes *mellitus* tipo 2 obtido no *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG), do receptor SUR1 de células-beta pancreáticas no *The Small Molecule Pathway Database* (SMPDB) e as características químicas da droga glibenclamida levantadas no DrugBank foi possível traçar os possíveis efeitos sistêmicos do tratamento com a glibenclamida em *Homo sapiens*.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização do gene *ABCC8*

O gene *ABCC8*, membro 8 da subfamília C da família de proteínas do cassete de ligação ao ATP codifica o receptor SUR1. Esse receptor é responsável pela ligação à adenosina trifosfato (ATP). Quando os níveis de ATP estão altos, em situações de hiperglicemia sanguínea, o receptor SUR1 se fecha, exibindo o canal K<sup>+</sup>ATP, levando à despolarização da membrana celular e permitindo a entrada de íons de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) para o interior das células-beta do pâncreas. O aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular estimula a liberação de insulina pelos grânulos secretores (Nichols et al., 2023). O receptor SUR1 está localizado no cromossomo 7, na região 7 B3; 7 29.66 cM (Figura 1), é preferencialmente expresso no sistema nervoso central, principalmente no cerebelo, além de outros tecidos como coração, estômago e glândulas mamárias (NCBI, 2023 ID:20927) (Figura 2).

**Figura 1:** Localização do gene *ABCC8* no cromossomo 7 em *Mus musculus*



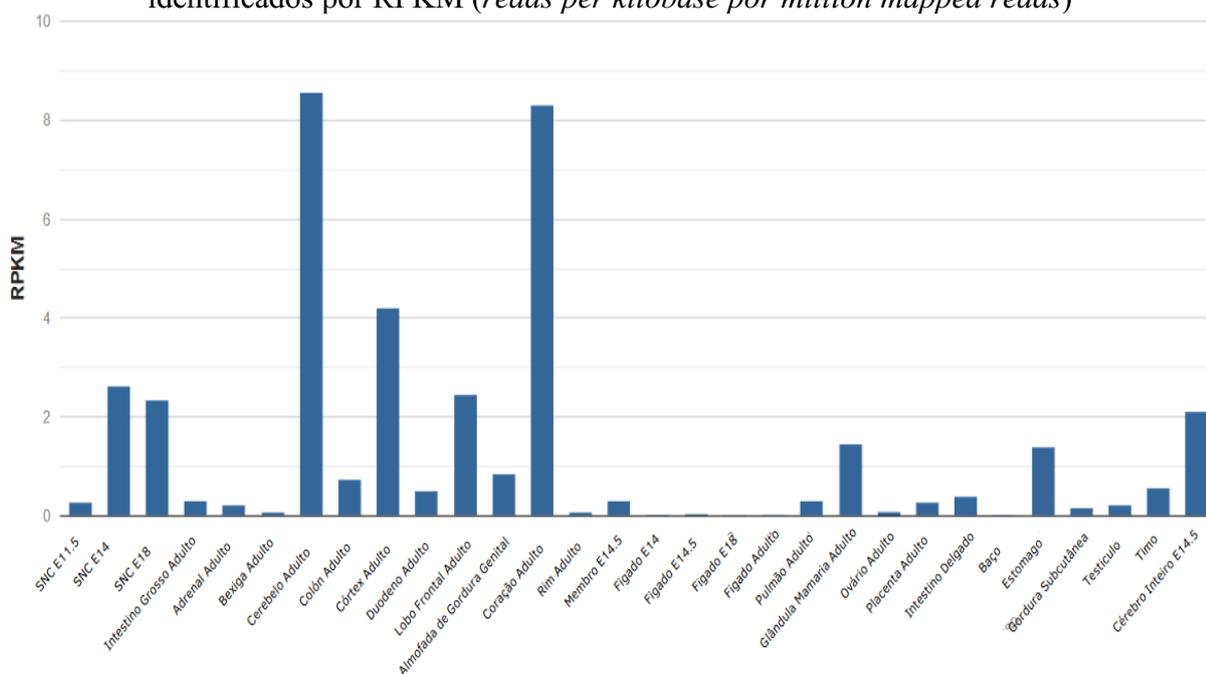
Fonte: NCBI (2023).

Mutações associadas às variantes do receptor de sulfonilureia foram observadas em *Homo sapiens*, dentre as quais destacamos um polimorfismo intrônico próximo ao éxon 16 (-3c->t; cagGCC->tagGCC). Além disso, foi identificada uma mutação silenciosa localizada no éxon 18 (ACC->ACT; Thr759Thr). Com o reconhecimento dessas duas variantes, populações de diabéticos estudadas apresentavam associações em ambas as variantes e diabetes *mellitus* tipo 2 em um grupo de ingleses e americanos de origem mexicana (Inoue et al., 1996).

Em um outro estudo, com diabéticos holandeses e finlandeses, foi encontrada uma associação de diabetes *mellitus* tipo 2 com a variante do éxon 16, mas não com o éxon 18 (Hart et al., 1999; Rissanen et al., 2000). É importante mencionar que no estudo com o grupo de ingleses e americanos, a correlação foi observada com o alelo cagGCC da variante no éxon 16 (Hani et al., 1997), diferentemente do estudo com os holandeses e finlandeses que a relação foi encontrada no alelo tagGCC da mesma variante. Entretanto, em indivíduos franceses com histórico familiar para diabetes *mellitus* tipo 2, a variante encontrada foi do éxon 18 com associação ao sobrepeso e obesidade mórbida nesses pacientes (Hani et al., 1997). Os autores

observaram ainda que os obesos homozigóticos do alelo tagGCC da variante no éxon 16, indicavam obesidade mais grave quando comparada aos grupos que possuíam outros genótipos. Dessa forma fica evidente a partir dos resultados descritos acima, o caráter multigênico do diabetes *mellitus* tipo 2, no qual alelos de riscos diferentes são encontrados em diferentes populações e diversos grupos de diabéticos associados às variantes do receptor de sulfonilureia.

**Figura 2:** Expressão tecidual do gene *ABCC8*, com predominância no sistema nervoso central identificados por RPKM (*reads per kilobase por million mapped reads*)



Fonte: Adaptação NCBI (2023).

## 4.2 Isoformas do gene *ABCC8*

O gene *ABCC8* de *Homo sapiens* codifica cinco isoformas, sendo que na isoforma 2 (NP\_000343.2) o *splicing* alternativo ocorre na extremidade 5', expressando uma proteína associada à resistência a múltiplas drogas. Se comparada com a isoforma 3 (NP\_001338224.1), a isoforma 2 é mais curta e apesar da diferença de tamanho, ambas estão localizadas nos intervalos dos resíduos da região 224-1578 (NCBI, 2023).

A isoforma 4 apresenta o mesmo comprimento da isoforma 2, no entanto elas possuem seqüências diferentes e estão associadas à resistência a múltiplas drogas. Além disso, as isoformas 4 (NP\_001338225.1) e 5 (NP\_001338226.1) possuem um domínio N-terminal de dupla glicina peptidase que confere um mecanismo de defesa contra vários tipos de bactérias (NCBI, 2023). Já a isoforma 1 (NP\_001274103.1) apresenta propriedades únicas de transcrição, além de possuir dois locais de *splicing* alternativo conferindo-lhe três características distintas,

como regulação e condução transmembrana, localizada na região dos resíduos de aminoácidos 223-1582, região transmembrana do transportador ABC no intervalo dos resíduos 1017-1295 e participação na superfamília *P-loop* NTPase, que são proteínas de ligação nucleosídeo trifosfato hidrolases, estando localizadas no intervalo dos resíduos 1343- 1582 (NCBI, 2023).

### 4.3 Caracterização da proteína SUR1

O receptor de sulfonilureia SUR1 pertence a superfamília de proteínas de cassete de ligação de ATP subfamília C membro 8 e em *Mus musculus* possui 1087 resíduos de aminoácidos (UNIPROT, 2023; ID: Q8BNE2). A sequência de aminoácidos é apresentada no formato FASTA (Figura 3). A proteína é expressa majoritariamente na membrana plasmática de células do tecido neural, pâncreas, glândulas tireoide e paratireoide, estômago e outros órgãos (Figura 4).

**Figura 3:** Sequência de aminoácidos no formato FASTA do receptor SUR1 em *Mus musculus*

```

10      20      30      40      50      60      70      80      90      100      110      120      130
MLRGIKLLKL YAMENIFCSR VEMTRRKEERT SLRAFAVYTS ISIFMNTAIP IAAVLITFVG HVSFFKESDF SPSVAFASLS LFHILVTPLF LLSSVVRSTV KALVSVQKLS EFLSSAEIRE EQCAPREBAP

140     150     160     170     180     190     200     210     220     230     240     250     260
QGQAGKYQAV PLKVVNRKRP AREEVRODLG PLQLRTPSMD GDADNFCVQI IGGFFTWTPD GIPTLSNITII RIPRGLTMI VGQVGCGRSS LLLATLGEIQ RVSGAVFWNS SLPDSEGEDP RYCLRTSNPE

270     280     290     300     310     320     330     340     350     360     370     380     390
RETAADSDAR SRGPVAVASQ KPWLLNATVE ENITFESPPH KQRYKMVIEA CSLQPDIDIL PHGDQTIQIG RGINLSGGQR QRISVARALY QHTNVVFLDD PFSALDVHLS DHLMQAGILE LLRDDKRTVV

400     410     420     430     440     450     460     470     480     490     500     510     520
LVTHKLYQLP HADWIIAMRD GTIQREGTLK DFQRSECLQF EHWKTLNMRQ DQELEKETVM ERKAPEPSQG LPRAMSSRDG LLLDEDEEEE EAAESEEDDN LSSVLHQRAK IPWRACTRYL SSAGVLLLSL

530     540     550     560     570     580     590     600     610     620     630     640     650
LVFSQLLKHLM VLVAIDYWLÄ KWTDSALVLS PAARNCSLSQ ECALDQSVYA MVFTVLCSLG IALCLVTSVT VEWTKLVKAK RLHRSLLNRI ILAPMRFET TPLGSILNRF SSDCNTIDQH IPSTLECLSR

660     670     680     690     700     710     720     730     740     750     760     770     780
STLLCVSÄLT VISYVTPVFL VALLPLAVVC YFIQKYFRVA SRDLQQLDDT TQLPLLSHFA ETVEGLTIIIR AFRYEARFQQ KLLLEYTDSNN IASLFLTAAN RWLEVRMEYI GACVVLIAAA TSISNSLHRE

790     800     810     820     830     840     850     860     870     880     890     900     910
LSAGLVGLGL TYALMVSNYL NMMVRNLADM EIQLGAVKRI HTLLKTEAES YEGLLAPSLI PKNWPDQGIKI QIQNLSVRYD SSLKPVKHKV NALIAPGQKI GICGRTGSGK SSFSLAFFRM VDMFEGRIII

920     930     940     950     960     970     980     990     1000    1010    1020    1030    1040
DGDIDIAKLPL HTLRSRLSII LDQPVLFSGT IRFNLDPEKK CSDSTLWEÄL EIAQLKLVVK ALPGGLDÄII TEGGENFSQG QRQLFCLÄRA FVRKTSIFIM DEATASIDMA TENILQKVVMM TAFADRTVVT

1050    1060    1070    1080
IAHRVHTILS ADLVMVLRKG AILEFDKPEK LLSQKDSVFA SFVRADK

```

Fonte: UNIPROT (2023).

Nesta composição nota-se que a leucina é o aminoácido majoritário (Tabela 1). A abundância de leucina na estrutura da proteína SUR1 não é apenas uma coincidência, mas sim essencial para o seu bom funcionamento. Características da leucina, como sua natureza hidrofóbica e capacidade de formação de interações indiretas, laterais para a estabilidade estrutural e funcionalidade do SUR1 são importantes. Posicionados estrategicamente dentro da sequência da proteína, os resíduos de leucina participam da manutenção do padrão de dobramento de SUR1, garantindo sua integridade estrutural e função adequada. Além disso, o envolvimento da leucina nas interações hidrofóbicas da estrutura proteica contribuem para a manutenção da estrutura tridimensional e estabilidade de SUR1. Essas interações auxiliam a atividade biológica da proteína. A presença da leucina é importante considerando a sua função

como mediadora das interações proteína-proteína necessárias para a formação de funcionalidades relacionadas ao SUR1 na membrana celular. Ao facilitar o dobramento e a estabilidade adequada, a leucina garante que a proteína SUR1 seja capaz de interagir eficazmente com ligantes e outros componentes celulares, permitindo assim o seu papel na regulação da homeostase da glicose (Zhao et al., 2022; Yoon, 2016)

**Tabela 1:** Frequência de aminoácidos que compõem a proteína SUR1 em *Mus musculus*

Nome	Sigla	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Leucina	L	141	13,0%
Serina	S	92	8,5%
Alanina	A	88	8,1%
Valina	V	78	7,2%
Isoleucina	I	68	6,3%
Arginina	R	67	6,2%
Glutamato	E	64	5,9%
Treonina	T	62	5,7%
Aspartina	D	54	5,0%
Glicina	G	53	4,9%
Glutamina	Q	49	4,5%
Lisina	K	48	4,4%
Fenilalanina	F	47	4,3%
Prolina	P	44	4,0%
Asparagina	N	31	2,9%
Metionina	M	26	2,4%
Tirosina	Y	21	1,9%
Cisteína	C	20	1,8%
Histidina	H	20	1,8%
Triptofano	W	14	1,3%

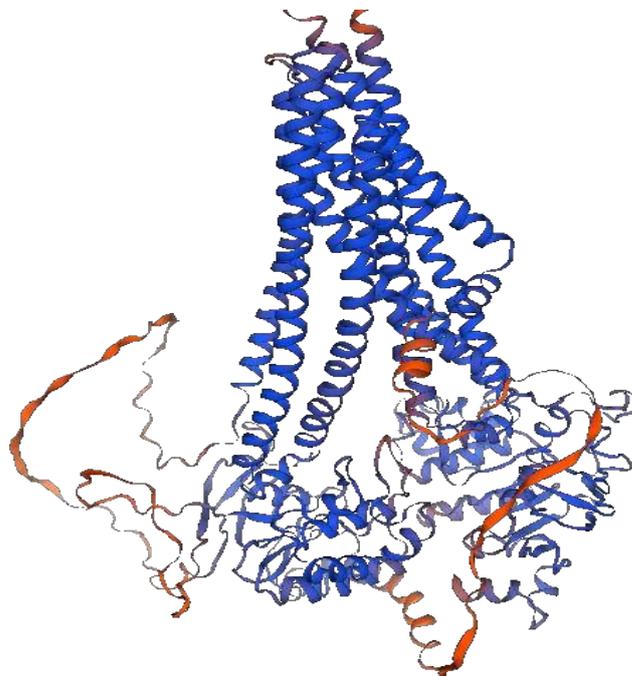
Fonte: O autor. Tabela construída com dados extraídos do ProtParam (2023), utilizando-se como base a sequência de aminoácidos do formato FASTA.

Alterações que afetam este aminoácido podem provocar doenças como a hipoglicemia sensível à leucina (HSL). A HSL é uma condição metabólica rara caracterizada pela resposta anormal ao consumo de leucina, resultando em níveis perigosamente baixos de glicose no sangue. Mutações no gene *HADH* (hidroxiacil-CoA desidrogenase) têm sido identificadas como causas comuns da HSL. Este gene codifica uma enzima que participa do metabolismo dos ácidos graxos e aminoácidos de cadeia ramificada, como a leucina. Mutações no *HADH* resultam em uma atividade enzimática reduzida, comprometendo a capacidade do organismo de metabolizar leucina adequadamente, levando ao acúmulo de metabólitos intermediários que podem inibir a gliconeogênese e a produção de glicose hepática, desencadeando episódios de

hipoglicemia após a ingestão de alimentos ricos em leucina (Zhang et al., 2007; Clayton et al., 2001).

Do ponto de vista bioquímico, a hipoglicemia sensível à leucina envolve interações complexas entre os metabolismos de aminoácidos e glicose. A leucina é um potente estimulador da secreção de insulina, o que pode levar à diminuição dos níveis de glicose no sangue. Em indivíduos com HSL, a incapacidade de metabolizar a leucina de maneira eficiente resulta na superprodução de insulina, exacerbando a hipoglicemia. Além disso, o acúmulo de metabólitos da leucina, como o 3-hidroxi-butarato e o ácido acetoacético, interfere na função normal do ciclo de Krebs e na produção de ATP, prejudicando ainda mais a homeostase da glicose. Mutações na proteína SUR1 podem afetar a resposta das células-beta pancreáticas à glicose e leucina, contribuindo para a disfunção observada na HSL. A administração de uma dieta controlada com baixo teor de leucina e a suplementação com glicose podem ajudar a gerenciar os sintomas (Mejia et al., 2018; Nichols et al., 1996).

**Figura 6:** Estrutura tridimensional da proteína SUR1 com os arranjos alfa-hélice e folha-beta



Fonte: SwissModel (2023).

Na figura 6 temos o modelo tridimensional da estrutura terciária da proteína SUR1, evidenciando os seus arranjos alfa-hélice e folha-beta (SwissModel, 2023; ID: Q8BNE2). A estrutura secundária de SUR1 em *Mus musculus* inclui vários arranjos estruturais, que são

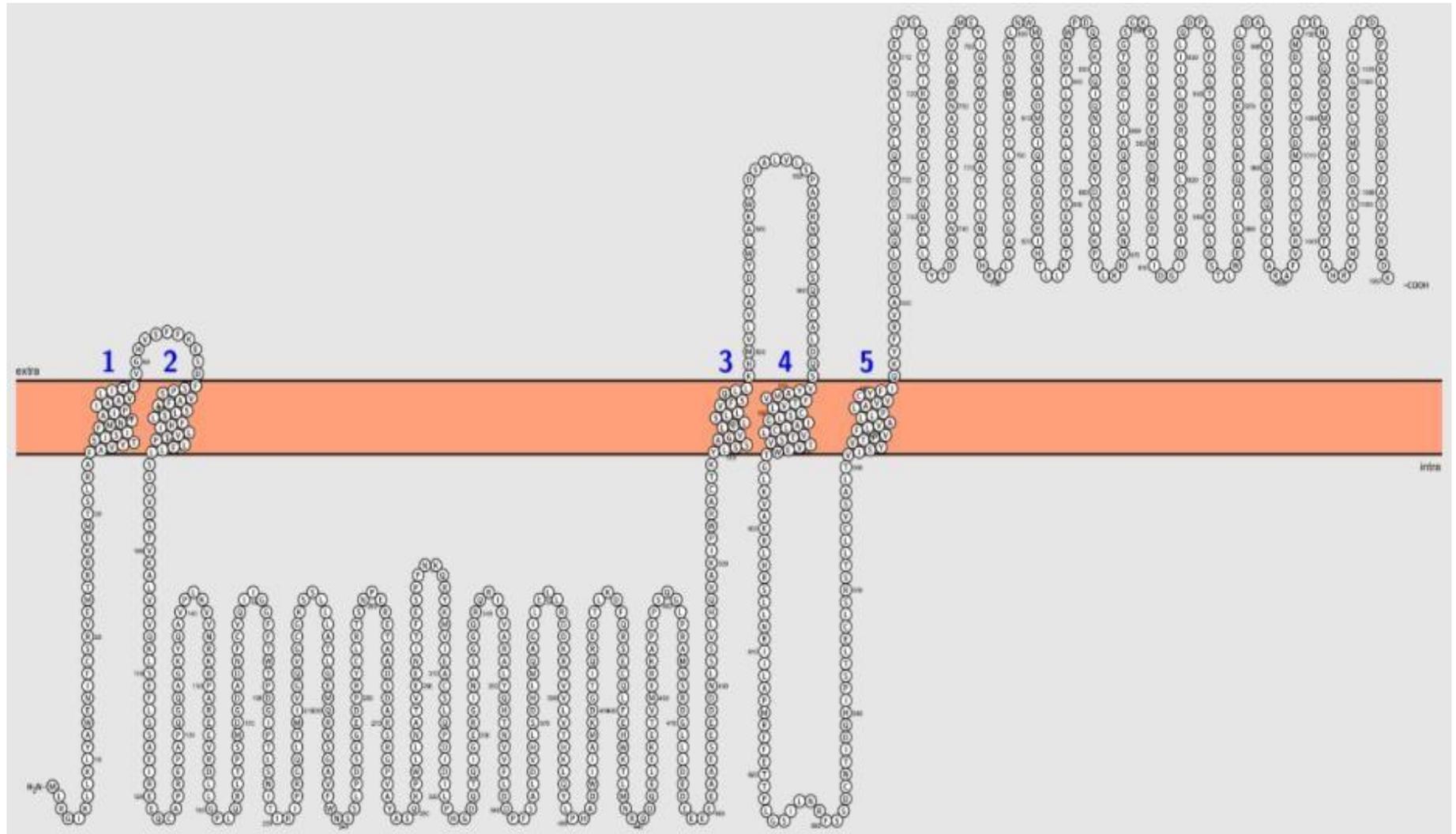
críticos para sua função. A alfa-hélice e folha-beta permitem a formação de dobras e voltas necessárias para a estabilidade e funcionalidade da proteína. Estudos de cristalografia e modelagem estrutural sugerem que as alfa-hélices são predominantes nas regiões transmembranares da proteína, enquanto as folhas-betas são menos comuns e localizadas principalmente em domínios citoplasmáticos (Aguilar et al., 1995).

A estrutura tridimensional da proteína SUR1 é composta por domínios transmembranares que podem ser observados na (figura 7), além dos citoplasmáticos. Esses domínios incluem dois grandes domínios transmembranares (TMD1 e TMD2), cada um contendo seis alfa-hélices. Além disso, a estrutura tridimensional exibe dois domínios citoplasmáticos (NBD1 e NBD2) responsáveis pela hidrólise e ligação de ATP. A conformação tridimensional de SUR1 é importante para sua função como reguladora do canal K<sup>+</sup>ATP, facilitando a abertura e fechamento do mesmo em resposta aos níveis intracelulares de ATP e ADP (Mikhailov; Mikhailova; Ashcroft, 2001). Os domínios de ligação ao ATP (NBD1 e NBD2) são responsáveis pela ligação de nucleotídeos de adenina, regulando a atividade do canal K<sup>+</sup>ATP.

Além disso, SUR1 apresenta sítios de ligação para fármacos da classe das sulfonilureias, como a glibenclamida, utilizados no tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2. Estes fármacos se ligam aos sítios específicos na proteína, promovendo o fechamento do canal K<sup>+</sup>ATP e aumentando a liberação de insulina pelas células-beta pancreáticas.

As modificações pós-traducionais são fundamentais para a regulação da atividade de SUR1. Entre as mais comuns encontradas em SUR1, estão a fosforilação e a glicosilação. A fosforilação de resíduos específicos de serina e treonina, por exemplo, pode afetar a interação da proteína com outras moléculas e sua localização. Já a glicosilação, particularmente a *N*-glicosilação do resíduo de asparagina, é importante para o correto dobramento e estabilidade da proteína durante a sua síntese e transporte para a membrana plasmática (Ashfield et al., 1999).

**Figura 7:** Cinco regiões transmembranas do receptor de sulfonilureia de *Mus musculus*



Fonte: Protter (2023).

#### 4.4 Via de sinalização do diabetes *mellitus* e a relação com o receptor SUR1

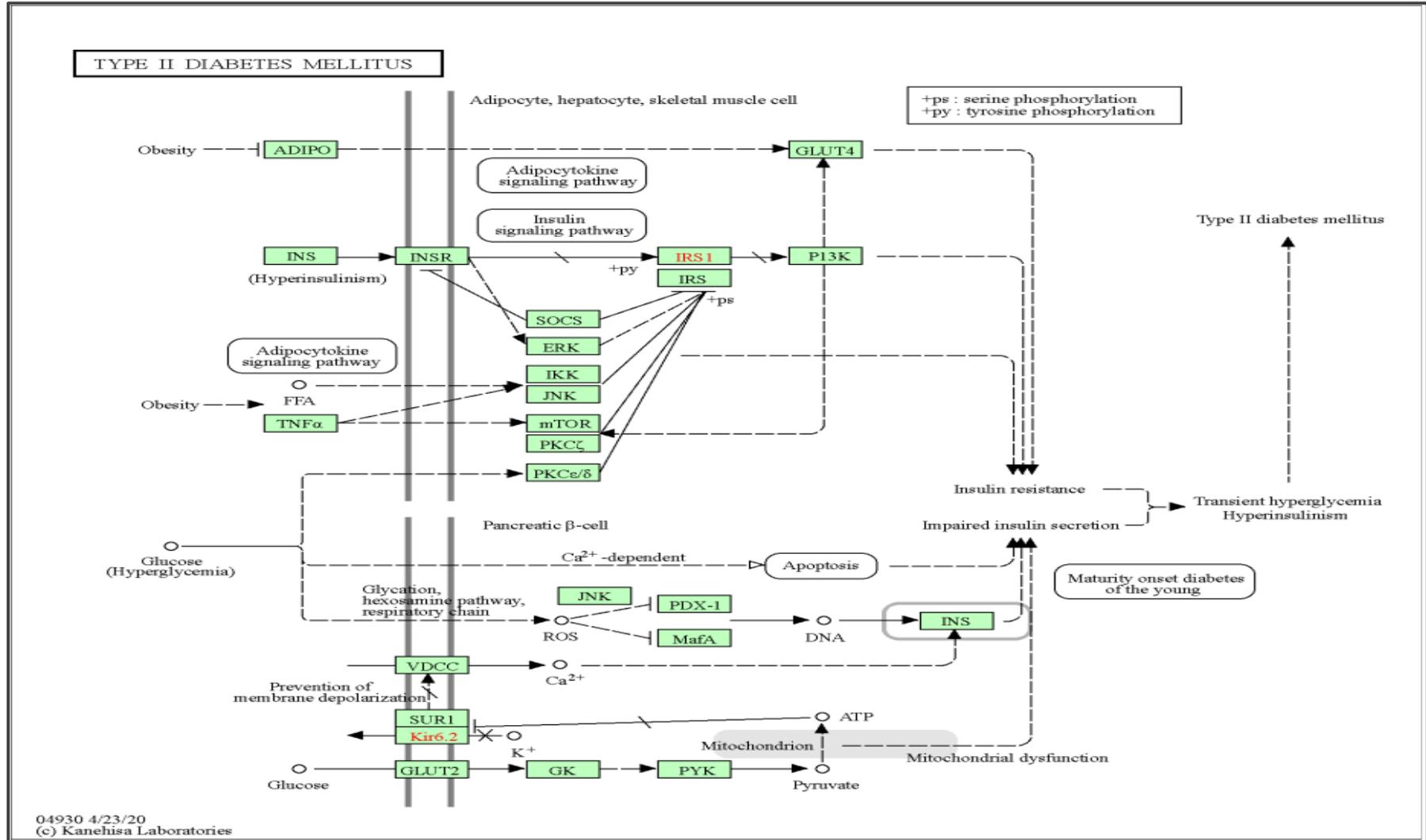
A via de sinalização do diabetes *mellitus* do tipo 2 e a relação com SUR1 (figura 8) foi obtida a partir do KEGG (ID: MAP04930) exemplificando a relação entre o alvo e o desenvolvimento da doença. A proteína SUR1 é uma subunidade reguladora crucial do canal de potássio sensível ao ATP nas células-beta pancreáticas. O canal K<sup>+</sup>ATP desempenha um papel fundamental na regulação da liberação de insulina em resposta aos níveis de glicose no sangue (Aguilar-Bryan et al., 1995).

Em condições normais, quando os níveis de glicose no sangue aumentam, a glicose entra nas células e é metabolizada, aumentando a concentração de ATP. O aumento de ATP resulta no fechamento dos canais K<sup>+</sup>ATP, uma vez que o ATP se liga às subunidades Kir6.2, levando à despolarização da membrana celular. A despolarização abre canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo a entrada de íons cálcio, que desencadeiam a exocitose de vesículas de insulina armazenadas. A insulina é então liberada na corrente sanguínea, promovendo a captação de glicose pelas células reduzindo assim os níveis de glicose no sangue (Ashcroft; Rorsman, 2012).

Mutações no gene *ABCC8*, que codifica a proteína SUR1, podem levar a defeitos no funcionamento do canal K<sup>+</sup>ATP. Essas mutações podem causar fechamento inadequado dos canais K<sup>+</sup>ATP, resultando em uma resposta anormal à glicose e à secreção de insulina. Defeitos em SUR1 estão associados ao desenvolvimento de formas monogênicas de diabetes, como a diabetes neonatal permanente e o diabetes tipo 2 de início precoce (Nichols et al., 1996).

No diabetes *mellitus* tipo 2, a resistência à insulina resulta em níveis elevados de glicose no sangue. As células beta-pancreáticas inicialmente compensam secretando mais insulina, mas com o tempo, a função das células-beta pode se deteriorar, levando à secreção insuficiente de insulina. Disfunções em SUR1 podem exacerbar essa condição, prejudicando a capacidade das células-beta de responder adequadamente às mudanças nos níveis de glicose, contribuindo para a hiperglicemia crônica característica do diabetes *mellitus* tipo 2 (Ashcroft; Rorsman, 2012).

Figura 8: Representação da relação de SUR1 e a via de sinalização do diabetes *mellitus* tipo 2



Fonte: KEGG, 2023

#### 4.5 Ação da glibenclamida no SUR1

A glibenclamida é uma sulfonilureia de segunda geração empregada no tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. A glibenclamida estimula a secreção de insulina através do fechamento de canais de potássio sensíveis ao ATP nas células-beta, aumentando as concentrações intracelulares de íons de potássio e cálcio (Hardin; Jacobs, 2023). A sua fórmula química é  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , possui um tempo de meia vida em idosos de 4,0 a 13,0 horas e em jovens de 4,0 a 13,09 horas (DB01016). No modelo de ação da glibenclamida na células-beta pancreáticas, os sítios de ligação da droga na membrana celular leva a inibição dos canais de potássio dependentes de ATP, despolarização da célula, entrada de cálcio, exocitose de vesículas e liberação de insulina.

## 5 CONCLUSÃO

A abordagem *in silico* dos aspectos bioquímicos e genéticos do receptor de sulfonilureia revelou informações valiosas sobre a estrutura e a função do canal K<sup>+</sup>ATP, cuja subunidade sulfonilureia é codificada pelo gene *ABCC8*. Diferentes variações genéticas no gene identificadas podem influenciar a ligação do receptor com sulfonilureias. Nesse estudo foi demonstrado que o receptor de sulfonilureia é essencial para a regulação da secreção de insulina e disfunção associada ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2. A glibenclamida ao exercer seu efeito terapêutico, se liga a este alvo e ajuda a secreção de insulina em pacientes com diabetes. A compreensão de sua interação como o receptor SUR1 pode ser útil para desenvolver melhores tratamentos terapêuticos para o diabetes e seus efeitos colaterais. Assim, estes resultados fornecem uma base sólida para mais estudos sobre a modulação do receptor e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para diabetes *mellitus* do tipo 2.

## REFERÊNCIAS

- AGUILAR-BRYAN, L. et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. **Science**, v. 268, n. 5209, p. 423-426, 1995. DOI: 10.1126/science.7716547.
- AITTONIEMI, J. et al. A unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 364, n. 1514, p. 257-267, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0142>
- DE ALMEIDA-SOUZA, C. B. et al. A high-fat diet induces lower systemic inflammation than a high-carbohydrate diet in mice. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 19, n. 5, p. 296-304, 2021. DOI: 10.1089/met.2020.0116.
- ASHFIELD, R. et al. Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K(ATP) channel. **Diabetes**, v. 48, n. 6, p. 1341-1347, 1999. DOI:10.2337/diabetes.48.6.1341.
- ASHCROFT, F. M., & RORSMAN, P. Diabetes mellitus and the  $\beta$  cell: the last ten years. **Cell**, 148(6), 1160–1171. 2012. DOI: [org/10.1016/j.cell.2012.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.010)
- BELGARDT, B. F.; BRUNING, J. C. Ação da leptina e da insulina no SNC no controle da homeostase energética. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1212, p. 97–113, 2010.
- BERDUGO, M. et al. The antidiabetic drug glibenclamide exerts direct retinal neuroprotection. **Translational Research**, v. 229, p. 83–99, 2020.
- CASTRO-JUAREZ, C. J. et al. Genetic epidemiology on casual theories and pathogenesis of type 2 diabetes *mellitus*. **Gaceta Médica de México**, v. 153, n. 7, p. 784-793, 2017.
- CLAYTON, P. T. et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 3, p. 457-465, 2001.
- COSTA, A. F. *et al.* Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil, **Cadernos de saude publica**, 33(2), p. e00197915. DOI: 10.1590/0102-311X00197915.
- FENG, X. *et al.* “Safety and efficacy of glibenclamide on cerebral oedema following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial,” **Stroke and vascular neurology**, p. svn-2023-002892. DOI: 10.1136/svn-2023-002892.
- PROTPARAM. Q8BNE2\_MOUSE (Q8BNE2). Disponível em: [https://web.expasy.org/cgi-bin/protparam/protparam\\_bis.cgi?Q8BNE2@noft@](https://web.expasy.org/cgi-bin/protparam/protparam_bis.cgi?Q8BNE2@noft@). Acesso em: 21 maio 2023

QUINTANILLA-GARCÍA, C.; ZÚÑIGA-GUAJARDO, S. O efeito incretina e diabetes tipo 2. **Revista médica do Instituto Mexicano do Seguro Social** , vol. 48, não. 5, 2010

GOYAL, R.; JIALAL, I. Diabetes *Mellitus* Type 2. **StatPearls**, 2022.

HANI, E. H. et al. Genetic studies of the sulfonylurea receptor gene locus in NIDDM and in morbid obesity among French Caucasians. **Diabetes**, v. 46, n. 4, p. 688–694, 1997. DOI: [org/10.2337/diab.46.4.688](https://doi.org/10.2337/diab.46.4.688)

HARDIN M. D, JACOBS T. F. Glyburide. **StatPearls**.; 2024.

HART, L. M. et al. Variants in the sulphonylurea receptor gene: association of the exon 16-3t variant with Type II diabetes *mellitus* in Dutch Caucasians. **Diabetology**, v. 42, n. 5, p. 617-620, 1999. DOI: [org/10.1007/s001250051203](https://doi.org/10.1007/s001250051203)

CHAUMONTET, C. et al. Rats Prone to Obesity Under a High-Carbohydrate Diet have Increased Post-Meal CCK mRNA Expression and Characteristics of Rats Fed a High-Glycemic Index Diet. **Frontiers in Nutrition**, v. 2, p. 22, 2015.

HENDERSON, S. T. High carbohydrate diets and Alzheimer's disease. **Medical Hypotheses**, v. 62, n. 5, p. 689-700, 2004.

IDF, International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas Reports** ,2021.

INOUE, H. et al. Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians. **Diabetes**, v. 45, n. 6, p. 825- 831, 1996. DOI: [10.2337/diab.45.6.825](https://doi.org/10.2337/diab.45.6.825).

JIANG, B. *et al.* Role of glibenclamide in brain injury after intracerebral hemorrhage, **Translational stroke research**, 8(2), pp. 183–193.2017. DOI [10.1007/s12975-016-0506-2](https://doi.org/10.1007/s12975-016-0506-2).

KAIYALA, K. J.; RAMSAY, D. S. Avaliação da produção de calor, perda de calor e temperatura central durante a exposição ao óxido nitroso: um novo paradigma para estudar os efeitos das drogas e as respostas do oponente. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 3, p. R692–701, 2005

KAHN, B. B. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. **Cell Metabolism**, v. 1, n. 1, p. 15–25, 2005.

KAHN, B. B.; MYERS, M. G. Jr. mTOR diz ao cérebro que o corpo está com fome. **Nature Medicine**, v. 12, n. 6, p. 615–617, 2006.. DOI: [org/10.1038/nm0606-615](https://doi.org/10.1038/nm0606-615)

KEGG. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome. *Homo sapiens* (human): 6833. Disponível em: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04930+6833>. Acesso em: 20 maio 2023.

LANGHANS, W. Controle metabólico e glicostático da alimentação. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, p. 497–515, 1996.

MADEIRAS, S. C. O controle da ingestão alimentar: perspectivas comportamentais versus perspectivas moleculares. *Cellular Metabolism*, v. 9, n. 6, p. 489–498, 2009

MALECKI, M. T.; KLUPA, T. Type 2 diabetes *mellitus*: from genes to disease.

MAYER, J. Regulação da ingestão energética e do peso corporal: A hipótese glicostática e lipostática. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 63, p. 14–42, 1955.

MEJIA, L. A. et al. Leucine-sensitive hypoglycemia: A novel inherited metabolic disorder. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 13, n. 1, p. 63, 2018. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0818-2>. Acesso em: 21 maio 2023.

MIKHAILOV, M. V.; MIKHAILOVA, E. A.; ASHCROFT, F. M. The sulfonylurea receptor: its role in the assembly and function of the K(ATP) channel complex. *FEBS Letters*, v. 494, n. 1-2, p. 1-5, 2001. Disponível em: [https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793\(01\)02303-5](https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793(01)02303-5). Acesso em: 21 maio 2023.

NCBI. National Center of Biotechnology Information. Abcc8 [Mus musculus (house mouse)]. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/20927>. Acesso em 21 maio 2023.

NICHOLS, C. G. et al. ATP-sensitive potassium channels and insulin secretion. **Diabetes**, v. 45, n. 2, p. 167-176, 1996.

NICHOLS, C. G. Personalized therapeutics for KATP-dependent pathologies, **Annual review of pharmacology and toxicology**, 63(1), pp. 541–563, 2023. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-123023.

PROTTER. Q8BNE2\_MOUSE. Disponível em: [https://wlab.ethz.ch/protter/#up=Q8BNE2\\_MOUSE&tm=auto&mc=lightsalmon&lc=blue&tml=numcount&numbers&legend&n:signal%20peptide,fc:red,bc:red=UP.SIGNAL&n:disulfide%20bonds,s:box,fc:greenyellow,bc:greenyellow=UP.DISULFID&n:variants,s:diamond,fc:orange,bc:orange=UP.VARIANT&n:PTMs,s:box,fc:forestgreen,bc:forestgreen=UP.CARBOHYD,UP.MOD\\_RES&format=svg](https://wlab.ethz.ch/protter/#up=Q8BNE2_MOUSE&tm=auto&mc=lightsalmon&lc=blue&tml=numcount&numbers&legend&n:signal%20peptide,fc:red,bc:red=UP.SIGNAL&n:disulfide%20bonds,s:box,fc:greenyellow,bc:greenyellow=UP.DISULFID&n:variants,s:diamond,fc:orange,bc:orange=UP.VARIANT&n:PTMs,s:box,fc:forestgreen,bc:forestgreen=UP.CARBOHYD,UP.MOD_RES&format=svg). Acesso em: 21 maio 2023.

RAMSAY, D. S.; WOODS, S. C. Consequências biológicas da administração de medicamentos: Implicações para a tolerância aguda e crônica. *Psychological Review*, v. 104, p. 170–193, 1997. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F0033-295X.104.1.170>. Acesso em: 21 maio 2023.

REIS, A. F. & VELHO, G. (2000) “Patologia molecular do receptor de sulfoniluréia (SUR1),” *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 44(5), pp. 382–389.2000 DOI: 10.1590/s0004-27302000000500004.

RISSANEN, J. et al. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care*, v. 23, n. 1, p. 70-73, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10857971/>. Acesso em: 15

maio 2023.

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/?pdf=2436>. Acesso em: 21 maio 2023.

RUZE, R et al. “Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments.” *Frontiers in endocrinology* vol. 14 1161521. 2023, DOI:10.3389/fendo.2023.1161521

SANDOVAL, D. A.; COTA, D.; SEELEY, R. J. O papel integrador dos mecanismos de detecção de combustível do SNC no balanço energético e na regulação da glicose. **Annual Review of Physiology**, v. 70, p. 513–535, 2007. DOI:.org/10.1146/annurev.physiol.70.120806.095256

SCHWARTZ, M. W. et al. Controle do sistema nervoso central na ingestão de alimentos. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661–671, 2000. DOI:.org/10.1038/35007534

SEINO, S.; MIKI, T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. **Progress in Biophysics & Molecular Biology**, v. 81, n. 2, p. 133-176, 2003. DOI: 10.1016/s0079-6107(02)00053-6.

SIMARD, J. M. et al. Sulfonylurea Receptor 1 in Central Nervous System Injury: A Focused Review. **British Journal of Pharmacology**, v. 32, n. 9, p. 1699–1717, 2012 DOI: 10.1038/jcbfm.2012.91.

SWISSMODEL. Q8BNE2 (Q8BNE2\_MOUSE) Mus musculus (Rato). Disponível em: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q8BNE2?model=AF-Q8BNE2-F1-model-v4>. Acesso em: 20 maio 2023.

UNIPROT. Q8BNE2 • Q8BNE2\_MOUSE. 2023. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q8BNE2/entry>. Acesso em: 21 maio 2023.

WOODS, S. C. *et al.* “Signals that regulate food intake and energy homeostasis,” **Science (New York, N.Y.)**, 280(5368), pp. 1378–1383. DOI/; 10.1126/science.280.5368.1378.1998

WOO, S. K. et al. The sulfonylurea receptor 1 (Sur1)-transient receptor potential melastatin 4 (Trpm4) channel. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 5, p. 3655–3667, 2013. DOI: .org/10.1074/jbc.M112.428219

YOON, M. S. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. **Nutrients**, v. 8, n. 7, p. 405, 2016. DOI:.org/10.3390/nu8070405  
ZHANG, Y. et al. Mutations in the HADH gene encoding hydroxyacyl-CoA dehydrogenase are associated with hyperinsulinemic hypoglycemia. **American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 1, p. 100-108, 2007.

ZHAO, X. et al. Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. **Frontiers in Nutrition**, 2022 DOI: 10.3389/fphys.2023.1252089.